

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

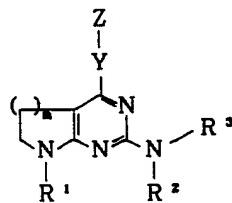


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5 C07D 471/04, 487/04, 519/00 A61K 31/505, 31/535, 31/54 A61K 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/05784
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01313		(43) 国際公開日 1991年5月2日(02.05.1991)
(22) 国際出願日 1990年10月11日(11.10.90)		
(30) 優先権データ 特願平1/264763 1989年10月11日(11.10.89) JP		山口久夫(YAMAGUCHI, Hisao)[JP/JP] 〒191 東京都日野市旭が丘2-2-12 Tokyo, (JP)
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 青木 朗, 外(AOKI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 佐久間安司(SAKUMA, Yasuji)[JP/JP] 〒191 東京都日野市程久保3-11-25 ホワイティ志田205号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), HU, IT(欧州特許), JP, KR, NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.
長谷川雅一(HASEGAWA, Masaichi)[JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-5-18 帝人武藏野寮 Tokyo, (JP)		添付公開書類
片岡健一郎(KATAOKA, Kenichiro)[JP/JP] 〒156 東京都世田谷区桜上水5-12-3 コーポアベ202号 Tokyo, (JP)		国際調査報告書
保科憲二(HOSHINA, Kenji)[JP/JP] 〒192-01 東京都八王子市西寺方町1006-219 Tokyo, (JP)		
門田孝志(KADOTA, Takashi)[JP/JP] 〒193 東京都八王子市泉町1911-161 Tokyo, (JP)		

(54) Title: BICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVE, METHOD OF PRODUCING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 二環性ピリミジン誘導体、その製造方法およびそれを有効成分とする医薬製剤



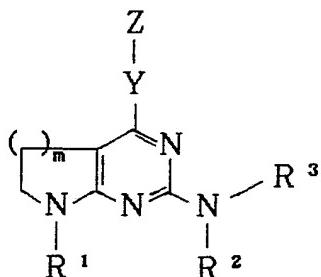
[I]

(57) Abstract

A bicyclic pyrimidine derivative of general formula (I) and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, which are especially effective in treating hypoxemia caused by diseases of the respiratory system, wherein R¹, R², R³, Y, Z and m are as defined in the specification.

(57) 要約

一般式 [I]



[I]

(上式中、R¹, R², R³, Y, Z および m は、本明細書で定義されるとおりである) で示される二環性ピリミジン誘導体、およびその薬学的に許容される酸付加塩、ならびにその製造方法およびそれを有効成分とする医薬製剤を開示する。本発明の医薬製剤は、特に、呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置に有効である。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願のハンブレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバードス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BJ ベナン	HU ハンガリー	PL ポーランド
BR ブラジル	IT イタリー	RO ルーマニア
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴー	KR 大韓民国	SN セネガル
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CI コート・ジボアール	LK スリランカ	TD チャード
CM カメルーン	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
DE 西ドイツ	MC モナコ	US 米国
DK デンマーク		

明細書

二環性ピリミジン誘導体、その製造方法および
それを有効成分とする医薬製剤

〔技術分野〕

本発明は、新規な二環性ピリミジン誘導体、特にピリミジン環の2位に置換アミノ基を有し、その4位に置換アミノ基、置換オキシ基、置換チオ基、置換アルキル、置換アルケニル基または置換アリールアルキル基を有する二環性ピリミジン誘導体およびその薬理学的に許容される酸付加塩に関する。さらに本発明は、前記誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩およびそれを有効成分とする医薬製剤にも関する。

〔背景技術〕

二環性ピリミジン類のうち、その2，4位にアミノ基を持つ5，6-ジヒドロ-7H-ピロロ[2，3-d]ピリミジン誘導体とその製造法は公知であり〔参考文献：山崎ら、シンセシス(Synthesis) Vol.3, 226(1983)〕、同様に2，4位にアミノ基を持つ5，6，7，8-テトラヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン誘導体も公知である〔参考文献：同上；およびI.Bitterら、ヘテロサイクルズ(Heterocycles) Vol.23, 1167(1985)〕。さらに、2，4位にアミノ基を持つ5，6，7，8-テトラヒドロ-9H-ピリミド[4，5-b]アゼピン誘導体も公知である〔参考文献：R.G.Glushkov

ら、Khim.-Farm.Zh.Vol.1, 21(1967)]。しかしながら、これらの二環性ピリミジン類の薬剤としての用途は知られていない。

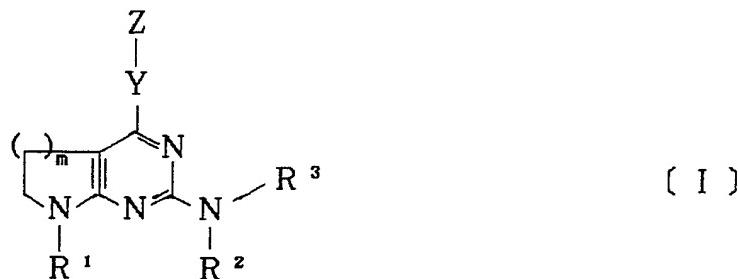
その上、前記ピリミジンの2位に置換アミノ基を有し、かつその4位に置換アミノ基、置換オキシ基、置換チオ基またはアリールアルキル基を有する二環性ピリミジン誘導体は、従来技術文献に未載であり、またそれらが特定の薬効を示すことも知られていない。

[発明の開示]

本発明者らは、各種二環性ピリミジン誘導体およびその製造方法について鋭意研究したところ、下記一般式〔I〕で特定される誘導体が呼吸器疾患に伴う低酸素血症に対して優れた薬理作用を示すことを見い出し本発明を完成した。

なお、本発明者らは一連の研究において、特にある種のピロロ〔2,3-d〕ピリミジン誘導体も本発明の誘導体と同様な薬理作用を示すことを見い出し先に特許出願したが、この出願は現在同時係属中である。

すなわち、本発明は、下記一般式〔I〕で示される新規二環性ピリミジン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩ならびにそれらの製造方法およびそれらから選ばれる化合物を有効成分として含んでなる医薬製剤を提供する。



上式中、

R^1 は水素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表し、

R^2 および R^3 は、いずれか一方が水素原子以外の基を表わすものであって、かつ、相互に独立して水素原子あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表わすか、あるいは R^2 と R^3 とが隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよく、

Y は、式 $-N(\text{CH}_2)_n-$ (該式中、 n は 4 ~ 6 の整数である)、
 $-N\text{---}\text{N}-$ 、
 $-N\text{---}N-$ 、
 $-N(A)-$ 、
 $-O-$ または $-S-$

で示される連結基を表わし、かつ A は水素原子またはアルキル基を表わし、そして Z は前記連結基の炭素原子に結合する水素原子、カルボキシル基、アミノ基もしくは水酸基または無置換もしくは置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニル

オキシ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基またはアルキルカルボニルアミノ基を表わすか、あるいは前記連結基の炭素以外の原子に結合する水素原子または無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アリールアルケニルカルボニル基またはアリールカルボニル基を表わすか、あるいはYとZは一緒になって無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基もしくはアリールアルキル基を表わすかあるいは窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する窒素原子1個を有し窒素以外のヘテロ原子として酸素もしくはイオウ原子1個有する5ないし7員の単環性複素環式基、窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子1～3個を有する5ないし7員の不飽和単環性複素環式基または窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子1～3個を有する二環性縮合複素環式基を表わし、

mは1～3の整数であり、そして

前記置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アリールアルケニルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、ア

リールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基およびアルキルカルボニルアミノ基にいう置換基は、これらの基の鎖状部分もしくは環状部分に置換するアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基またはハロゲン原子を表わすか、あるいは鎖状部分の炭素原子1個と共に環を形成するアルキレン基を表わす。

[発明を実施するための最良の形態]

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、アルキル基または各基のアルキル部は、別に定義しない限り、C₁ - C₁₀の直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基、環状脂肪族炭化水素残基または環状-鎖状脂肪族炭化水素残基をいう。好ましいものとしては、C₁ - C₆の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₃ - C₇の環状アルキル基およびC₃ - C₆環状-C₁ - C₃鎖状アルキル基が挙げられる。これらの具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルおよびシクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

アルケニル基または各基のアルケニル部は、別に定義しない限り、1個の二重結合を含有するC₃ - C₆の直鎖もしく

は分枝鎖脂肪族炭化水素残基をいう。これらの具体例としては、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-シクロプロピルアリル、3-シクロペンテニルおよび3-シクロヘキセニルなどが挙げられる。

アリール基または各基のアリール部は、5もしくは6員の單環もしくは縮合環からなる芳香族炭化水素環残基または芳香族複素環残基をいう。これらの具体例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピロリル、2-フリル、2-チエニル、および2-ピリジルなどが挙げられ、特にフェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルが好ましい。

従って、本発明にいうアリールアルキル基とは、前記アリール部が結合した前記アルキル基をいい、好ましくは前記アリール部が結合したC₁-C₆の直鎖もしくは分枝鎖アルキルが挙げられる。これらの具体例としては、ベンジル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、2-ピロリルメチル、2-フルフリルおよび2-チエニルメチルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基とは、前記アリール部が結合した前記アルケニル基をいい、好ましくは芳香族炭化水素環が結合

した C₃ - C₆ のアルケニル基が挙げられる。これらのうち、特に好ましいものの具体例としてはシンナミルなどが挙げられる。

アルキルカルボニル基とは、前記アルキル部が結合したカルボニル基をいい、好ましくは C₂ - C₇ アルキルカルボニル基が挙げられる。これらの具体例としては、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ピバロイル、ヘキサノイルおよびシクロプロピルカルボニルなどが挙げられる。

アリールカルボニル基とは、前記アリール部が結合したカルボニル基をいい、これらの具体例としては、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、2-ピロールカルボニル、2-フロイルおよび2-チオフェンカルボニルなどが挙げられる。

アリールアルキルカルボニル基とは、前記アリールアルキル基が結合したカルボニル基をいい、これらの具体例としては、フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル、4-フェニルブタノイル、ジフェニルアセチル、ナフチルアセチル、2-ピロリルアセチル、2-フリルアセチルおよび2-チエニルアセチルなどが挙げられる。

アリールアルケニルカルボニル基とは、前記アリールアルケニル基が結合したカルボニル基いい、特に好ましい具体例としては、シンナモイルなどが挙げられる。

アルキルカルボニルオキシ基およびアリールカルボニルオキシ基とは、それぞれ前記アルキルカルボニル基およびアリ

ールカルボニル基が酸素原子に結合した基をいい、これらの具体例としては、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、2-メチルプロパノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ピバロイルオキシおよびヘキサノイルオキシなど、ならびにベンゾイルオキシ、トルオイルオキシ、ナフトイルオキシ、2-ピロールカルボニルオキシ、2-フロイルオキシ、2-チオフェンカルボニルオキシなどが挙げられる。

また、アリールアルキルもしくはアリールアルケニルカルボニルオキシ基とは、前記のアリールアルキルカルボニル基およびアリールアルケニルカルボニル基が、それぞれ酸素原子に結合した基をいい、これらの具体例としては、フェニルアセトキシ、3-フェニルプロパノイルオキシ、4-フェニルブタノイルオキシ、シンナモイルオキシ、2-ピロリルアセトキシ、2-フリルアセトキシ、2-チエニルアセトキシなどが挙げられる。

アルキルオキシ基とは、前記アルキル基とオキシ基からなる基であって、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、シクロプロビルメチルオキシなどが挙げられる。

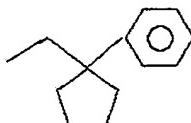
アルキルオキシカルボニル基とは、前記アルキル基に酸素原子を介してカルボニル基が結合した基をいい、これらの具体例としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アリールアミノ

基、アリールアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基とは、それぞれ、前述したアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルカルボニル基がアミノ基の水素原子と置換したアミノ基をいい、これらの具体例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、アリルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アニリノ、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、ジフェニルメチルアミノ、アセタミド、プロパナミドなどが挙げられる。

さらにまた、置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アリルアミノ基、アリールアルキルアミノ基およびアルキルカルボニルアミノ基にいう置換基は、これらの基の鎖状部分もしくは環状部分に置換する $C_1 - C_4$ のアルキル基、ハロゲン化 $-C_1 - C_4$ のアルキル基、 $C_1 - C_4$ のアルキルオキシ基、 $C_1 - C_5$ のアルキルカルボニルオキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基またはハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子）を表わすか、あるいはアルキル鎖状部分の炭素原子 1 個と共に環を形成する α , ω -アルキレン基（例

えば、置換の態様としては、

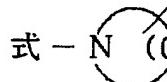


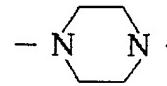
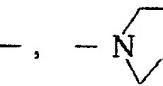
が挙げられる。

かかる定義に基づいて、一般式〔I〕におけるR¹は、水素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基を表わす。アルキル基の好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、2-アミノエチルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な具体例としては、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フルオロアリル、2-(トリフルオロメチル)アリル、2-フルオロアリル、3-ブテニルなどが挙げられる。アリールアルキル基の好適な具体例としては、ベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、3-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシベンジル、2-フェニルエチル、2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル、トリフェニルメチル、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、2-チエニルメチルなどが挙げられる。アリールアルケニル基の好適な具体例としてはシンナミルなどが挙げられる。アルキルカルボニル基の好適な具体例としては、アセチル、トリフルオロアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイルなどが挙げられる。

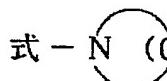
一般式〔I〕におけるR²およびR³は、それぞれR¹と同様の定義を表わし、その好適な具体例も同様の例が挙げられる。またR²とR³とは隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよい。かかる環状アミノ基は飽和5～7員環のアミノ基であり、さらに環内に上記窒素以外に1個以上の環ヘテロ原子（例えば、N, O, Sなど）を有していてもよい。その好適な具体例としては、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ペルヒドロ[1,4]ジアゼビニルなどが挙げられる。

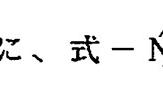
また、一般式〔I〕における式-Y-Zで示される基は、

式-N  (該式中、nは4～6の整数である)、

-N  N-, -N  N-, -N(A)- (該式中、Aは水素

原子またはアルキル基である)、-O-または-S-で示される連結基と下記に具体的に説明されるような基からなる。

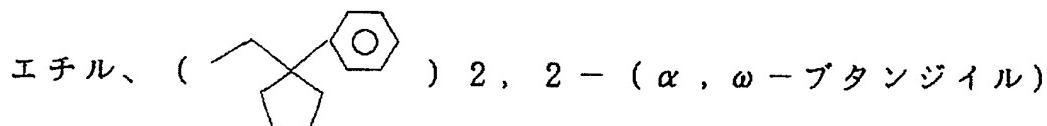
式-N  (nは前記の意味を表わす)で示される基の

うち、特に、式-N  Zで示される基が好ましく、この

ようなZの好適な具体例としては、水素原子；メチル、プロピルおよびシクロヘキシルなどのアルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよび4-フルオロフェニルなどのアリール基；ベンジル、4-フルオロベンジル、4-メト

キシベンジル、4-ニトロベンジルおよび2-フェニルエチルなどのアリールアルキル基；アセトキシ、プロパノイルオキシおよび2-メチルプロパノイルオキシなどのアルキルカルボニルオキシ基；メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシなどのアルキルオキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよびイソプロポキシカルボニルなどのアルキルオキシカルボニル基；ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、2-フロイルオキシおよび2-チオフェンカルボニルオキシなどのアリールカルボニルオキシ基；フェニルアセトキシ、4-ニトロフェニルアセトキシ、3-フェニルプロパノイルオキシおよびシンナモイルオキシなどのアリールアルキルーもしくはアリールアルケニルーカルボニルオキシ基；メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、アリルアミノ、2-メチルアリルアミノ、アニリノ、ベンジルアミノ、ビス(4-フルオロフェニル)メチルアミノおよびアセタミドなどのアルキルー、アルケニルー、アリールー、アリールアルキルーもしくはアルキルカルボニルーアミノ基；カルボキシル基；ならびに水酸基が挙げられる。また、特に、式- $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{Z}$, - $\text{N}(\text{CH}_3)-\text{Z}$ および- $\text{N}(\text{A})-\text{Z}$ で示される基におけるZの好適な具体例としては、水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび2-アミノエチ

ルなどの無置換もしくは置換アルキル基；アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フルオロアリル、2-(トリフルオロメチル)アリルおよび3-ブテニル、3-シクロヘキセニルなどの無置換もしくは置換されたアルケニル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピロリル、2-フリル、2-チエニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニルおよび4-トリフルオロメチルフェニルなどの無置換もしくは置換されたアリール基；ベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、3-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシベンジル、4-シアノベンジル、トリフェニルメチル、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチル、ジフェニルメチル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル、2-(2-ニトロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)

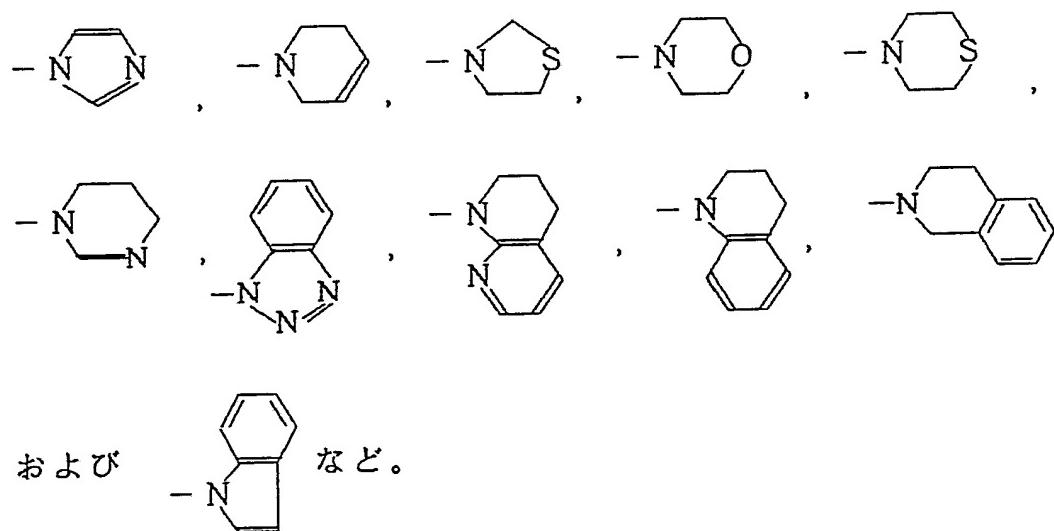


-2-フェニルエチル、2-(4-フルオロフェニル)-2,2-(α , ω -ブタンジイル)エチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、1-(1-ナフチル)エチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、

2-ピロリルメチル、2-フルフリル、2-チエニルメチルおよびシンナミルなどの無置換もしくは置換されたアリールアルキル基またはアリールアルケニル基；アセチル、トリフルオロアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイルおよびブタノイルなどの無置換もしくは置換されたアルキルカルボニル基；フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル、シンナモイルおよびピバロイルなどのアリールアルキルもしくはアリールアルケニルカルボニル基；ならびにベンゾイル、ナフトイル、2-フロイルおよび2-チオフェンカルボニルなどのアリールカルボニル基が挙げられ、ここで前記Aは水素、メチル、エチルまたはプロピルである。また、特に、式-O-Zおよび-S-Zで示される基におけるZの好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシリル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび2-アミノエチルなどの無置換もしくは置換アルキル基；アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-フルオロアリル、2-(トリフルオロメチル)アリルおよび3-ブテニルなどの無置換もしくは置換されたアルケニル基；ならびにフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピロリル、2-フリル、2-チエニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニルおよび4-トリフルオロメチルフェニルなどの無置換もしくは置換されたアリール；ベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、3-(トリフルオロ

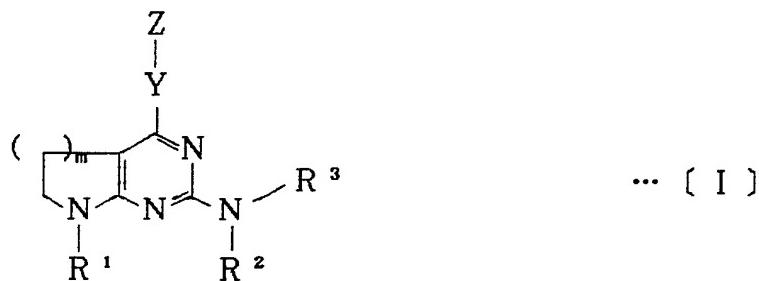
メチル)ベンジル、4-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、1-メチル-1-フェニルエチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチル、ジフェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)メチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2,2-(α , ω -ブantanジイル)-2-フェニルエチル、[2-(4-フルオロフェニル)-2,2-(α , ω -ブantanジイル)]エチル、2-ピロリルメチル、2-フルフリル、2-チエニルメチルおよびシンナミルなどの無置換もしくは置換されたアリールアルキル基またはアリールアルケニル基が挙げられる。

また一方、YとZが一緒になって表わす無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基または窒素原子を介して前記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する複素環式基は、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシリル、1-ブロベニル、1-ブテニル、2-フェニルエチル、2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)メチルおよび2-(4-フルオロフェニル)エチルなどの無置換もしくは置換されたアリールアルキル基、ならびに次の各式で示される複素環式基が挙げられる：

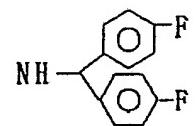
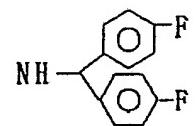
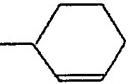
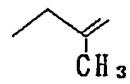
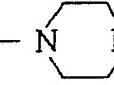
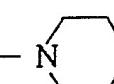
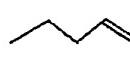
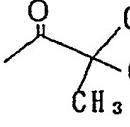
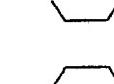
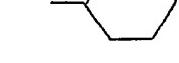
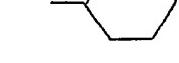
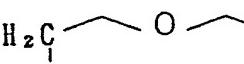
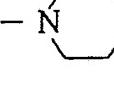
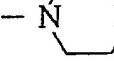
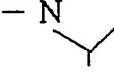
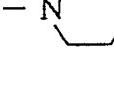


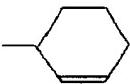
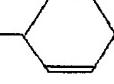
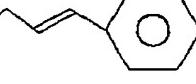
本発明による一般式〔I〕で示される二環性ピリミジン誘導体の好適な具体例としては、次の表に示される各置換基からなるものが挙げられる。

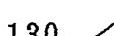
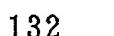
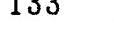
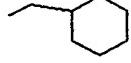
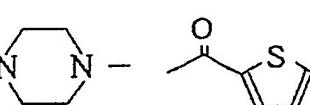
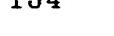
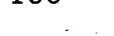
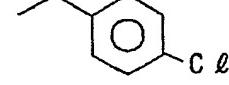
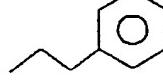
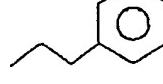
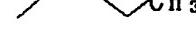
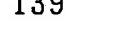
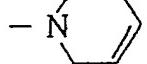
なお、化合物構造式中に不斉炭素を有するときは、そのすべての光学異性体を含む。

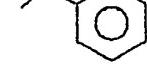
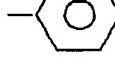
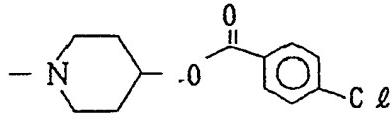


化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
101	CH ₃	H			OAc	1
102	CH ₃	H				1
103		H			H	1
104		H			CH ₃	1
105	Ac	H			F ₂ BH	1
106	H	H	CH ₃			2
107	H	H	CH ₃		F ₂ BH	2
108	H	H			F ₂ BH	2
109	H	H			NH	2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
110	H	H		-N( <td>NH-</td> <td>2</td>	NH- 	2
111	H	H		-NH-		2
112	H	H		-N( <td>F₂BH</td> <td>2</td>	F ₂ BH	2
113	H	H		-N( <td>H</td> <td>2</td>	H	2
114	H	H		-NH-		2
115	H	H		-N( <td></td> <td>2</td>		2
116	H	H ₂ C-CH-O-CH-CH ₂		-N( <td>NHAc</td> <td>2</td>	NHAc	2
117	CH ₃	H	CH ₃	-N( <td>F₂BH</td> <td>2</td>	F ₂ BH	2
118	CH ₃	H		-N( <td>CO₂H</td> <td>2</td>	CO ₂ H	2
119	CH ₃	H		-N( <td>CO₂iPr</td> <td>2</td>	CO ₂ iPr	2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
120	CH ₃	H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
121	CH ₃	H		-NH-		2
122	CH ₃	H		-NH-		2
123	CH ₃	H		-S-		2
124	CH ₃	H		-NH-		2
125	CH ₃	H		-NH-		2
126	CH ₃	H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
127	CH ₃	H		-NH-		2
128	CF ₃	H	MMTr	-N Cyclohexyl	CH ₃	2
129	CH ₃	H	Ac	-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
130		H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
131		H	Ac	-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
132		H		-N Cyclohexyl	CH ₃	2
133		H		-N Cyclohexyl		2
134		H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
135		H		-NH-		2
136		H		-O-		2
137		H		-S-		2
138		H				2
139		H				2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
140		H	Ac	-N Cyclohexene	F ₂ BH	2
141		H	 NH ₂		CH ₃	2
142		H		-N Cyclopentene	S	2
143		H		-N Cyclopentene	H	2
144		H		-N Cyclopentene		2
145		H		-N Cyclohexene	H	2
146		H		-N Cyclohexene		2
147		H		-N Cyclohexene	OH	2
148		H		-N Cyclohexene	OAc	2
149		H		-N Cyclohexene		2

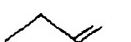
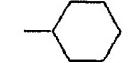
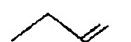
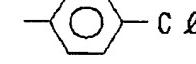
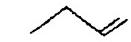
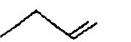
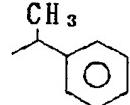
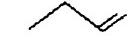
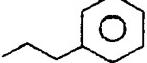
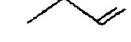
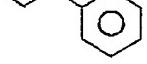
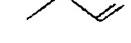
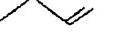
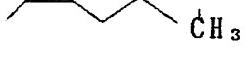
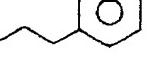
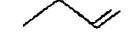
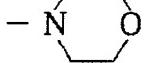
化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
150		H		-N(cyclohexyl)-	NH-	2
151		H		-N(cyclohexyl)-	NH · Ac	2
152		H		-N(cyclohexyl)-	-	2
153		H		-N(cyclohexyl)-	H	2
154		H		-N(cyclohexyl)-N-	H	2
155		H		-N(cyclohexyl)-N-	CH ₃	2
156		H		-N(cyclohexyl)-N-	CH ₂ CH ₃	2
157		H		-N(cyclohexyl)-N-	-	2
158		H		-N(cyclohexyl)-N-		2
159		H		-N(cyclohexyl)-N-	F ₂ BH	2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
160		H		-N Cyclohexene ring		2
161		H		-N Cyclohexene ring		2
162		H		-N Cyclohexene ring		2
163		H		-N Cyclohexene ring	CH ₃	2
164		H		-NH-	H	2
165		H		-NH-	CH ₃	2
166		H		-NH-		2
167		H		-NH-		2
168		H		-NH-		2
169		H		-NH-		2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
170		H		-NH-		2
171		H		-NH-		2
172		H		-NH-		2
173		H		-NH-		2
174		H		-NH-		2
175		H		-NH-		2
176		H		-NH-		2
177		H		-NH-		2
178		H		-NH-		2
179		H		-NH-		2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
180		H		-NH-		2
181		H		-NH-		2
182		H		-NH-		2
183		H		-NH-		2
184		H		-N(CH ₃)-	CH ₃	2
185		H		-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2
186		H		-N(CH ₃)-		2
187		H		-N(CH ₃)-		2
188		H		-N(CH ₃)-		2
189		H		-N(CH ₃)-		2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
190		H		-N(CH ₃)-		2
191		H		-N(CH ₃)-		2
192		H		-N(CH ₃)-		2
193		H		-N(CH ₃)-		2
194		H		-N(CH ₃)-		2
195		H		-N(CH ₂ CH ₃)-		2
196		H		-O-	CH ₃	2
197		H		-O-		2
198		H		-O-		2
199		H		-S-	CH ₃	2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
200		H		- S -		2
201		H		- S -		2
202		H		- S -		2
203		H		- S -		2
204		H		- S -		2
205		H		- S -		2
206		H				2
207		H				2
208		H				2
209		H				2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
210		H				2
211		H				2
212		H				2
213		H				2
214		H				2
215		H				2
216		H	Ac		F ₂ BH	2
217		CH ₃			F ₂ BH	2
218					F ₂ BH	2
219						2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
220		H		-N()-	NH-CH ₂ CH ₃	2
221		H		-N()-	OAc	2
222		H		-N()-	Ac	2
223		H		-N()-	F ₂ BH	2
224		H		-N()-	F ₂ BH	2
225		H		-NH-		2
226		H		-NH-		2
227		H		-NH-		2
228		H		-N()-	CH ₃	2
229		H		-NH-		2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
230		H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
231		H		-N Cyclohexyl	OCH ₂ CH ₃	2
232		H		-N Cyclohexyl	CH ₃	2
233		H		-NH-		2
234		H		-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
235		H	Ac	-N Cyclohexyl	F ₂ BH	2
236		H		-NH-		2
237		H		-NH-		2
238		H		-N Cyclohexyl	H	2
239		H		-N Cyclohexyl		2

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z	m
240		H		-NH-		2
241		H		-NH-		2
242		H		-NH-		2
243		H		-N(CH ₃)-		2
244	Ac	H	Ac	-N()-	F ₂ BH	2
245	CH ₃	H		-N()-	F ₂ BH	3
246		H			OAc	3
247		H		-NH-		3
248	Ac	CH ₃	Ac	-N()-	Ac	3

上記表中、 $\text{F}_2\text{BH} =$, $\text{MMTr} =$,

$\text{Ac} = -\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{iPr} = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ をそれぞれ表わす。

本発明の二環性ピリミジン誘導体は酸付加塩であってもよく、かかる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、ホウ酸、炭酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸などの有機カルボン酸、メタノスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などの有機スルホン酸などが挙げられる。

本発明によれば、主として、一般式(Ⅱ)



(上式中、 R^1 , R^2 , R^3 および m は前記定義に同じであり、 X はハロゲン原子を表す) で示される二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体と、一般式 [III]



(上式中、YおよびZは前記定義に同じであるが、ただしYが式〔Ⅲ〕のHに炭素原子を介して結合するものを除く)で示される化合物を反応させ、そして必要により上述の無機もしくは有機酸と混合することによって本発明の誘導体およびその酸付加塩を得ることができる。

前記式〔Ⅱ〕で示される二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体は、新規であるかまたは公知化合物であり、公知化合物についてはその製造方法も公表されている〔参考文献：R.G.

Glushkovら、*Khim.-Farm.Zh.*, Vol.1, 21 (1967)。また、新規化合物についても、参考例及び上記文献に準じて得ることができる。かかる二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体のハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。これらの原子は反応性に富んでおり、上記式〔Ⅲ〕で示される化合物と反応させることによって目的とする前記式〔Ⅰ〕で表わされる二環性ピリミジン誘導体を製造することができる。

前記式〔Ⅱ〕と式〔Ⅲ〕で示される化合物の反応によって、ピリミジン環に基Z-Y-を結合させる場合の式〔Ⅲ〕の化合物は、新規であるかまたはそれ自体公知の方法に準じて製造することができる。

これらの式〔Ⅲ〕で示される化合物は、前記式Z-Y-について定義した基で表される基を有する対応するアミン類アルコール類、チオール類であり、特に、前記で好ましいか、または好適な基として挙げられた具体的な基の対応するアミン類、アルコール類、チオール類が好ましく使用される。

上記反応は、例えば上記式〔Ⅱ〕で表わされる二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体1当量と、上記式〔Ⅲ〕で表わされるアミン類、アルコール類、チオール類1~30当量とを無溶媒下もしくは溶媒を用いて常圧下もしくはオートクレーブ中で反応させることによって実施することができる。必要に応じて塩基を共存させてもよく、かかる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基、またはトリエチルアミン、ジエチ

ルアニリン、ジメチルアニリン、ピリジンなどの有機塩基を挙げることができる。また、必要に応じて添加物を加えてもよく、かかる添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのヨウ化物、またはフッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物を挙げができる。

反応温度は、-20~300 °C、好ましくは室温~200 °Cの範囲であり、反応時間は通常72時間以内である。

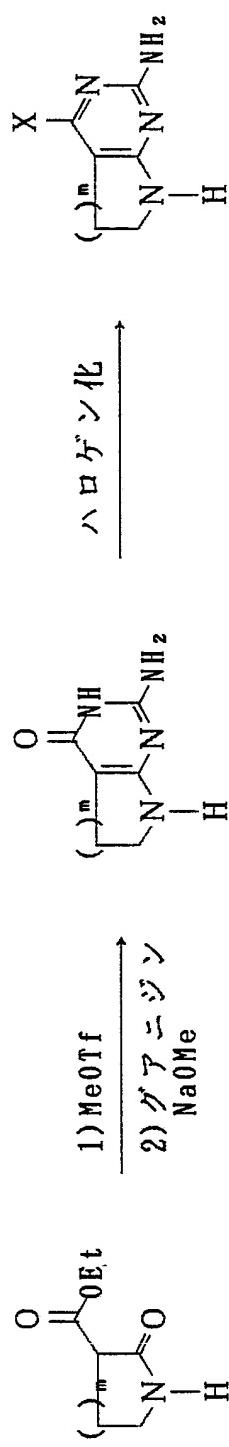
反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒などが用いられる。

反応終了後、通常の分離・精製操作、すなわち濃縮、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを行なうことにより、目的とする上記式〔I〕で表わされる二環性ピリミジン誘導体を単離することができる。また化合物〔I〕は通常の方法により薬学的に許容される酸付加塩に変換することができる。

なお、前述のごとく新規化合物を含んでなる出発原料〔II〕の一般的な製造工程を包括する全反応工程の反応スキームは

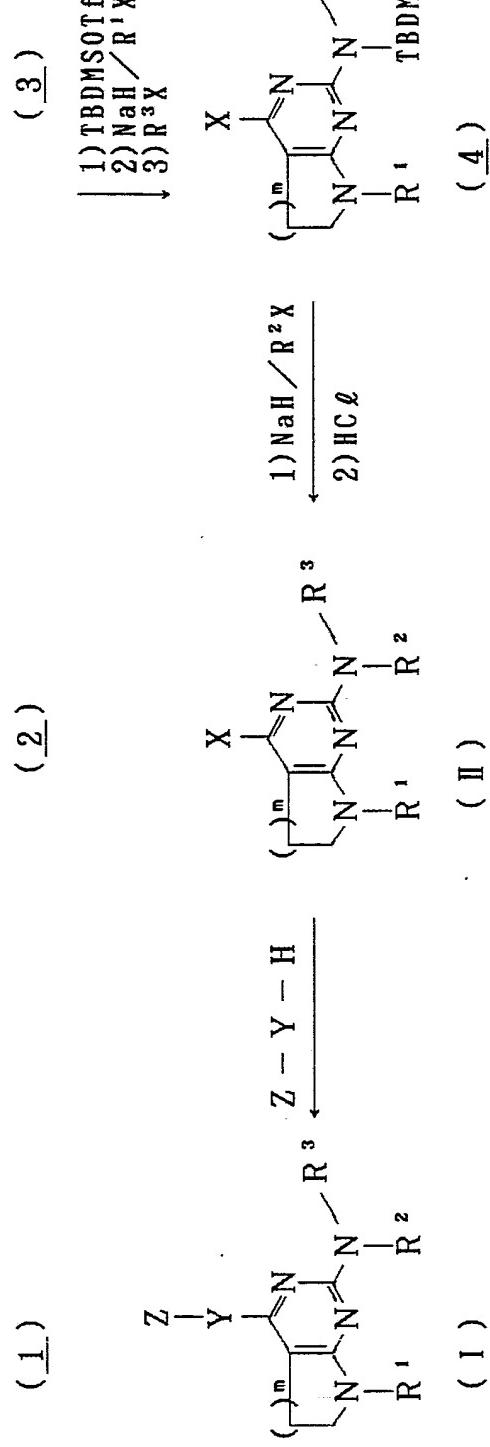
次のように表わすことができる。

36



(2)

(1)



(4)

(1)

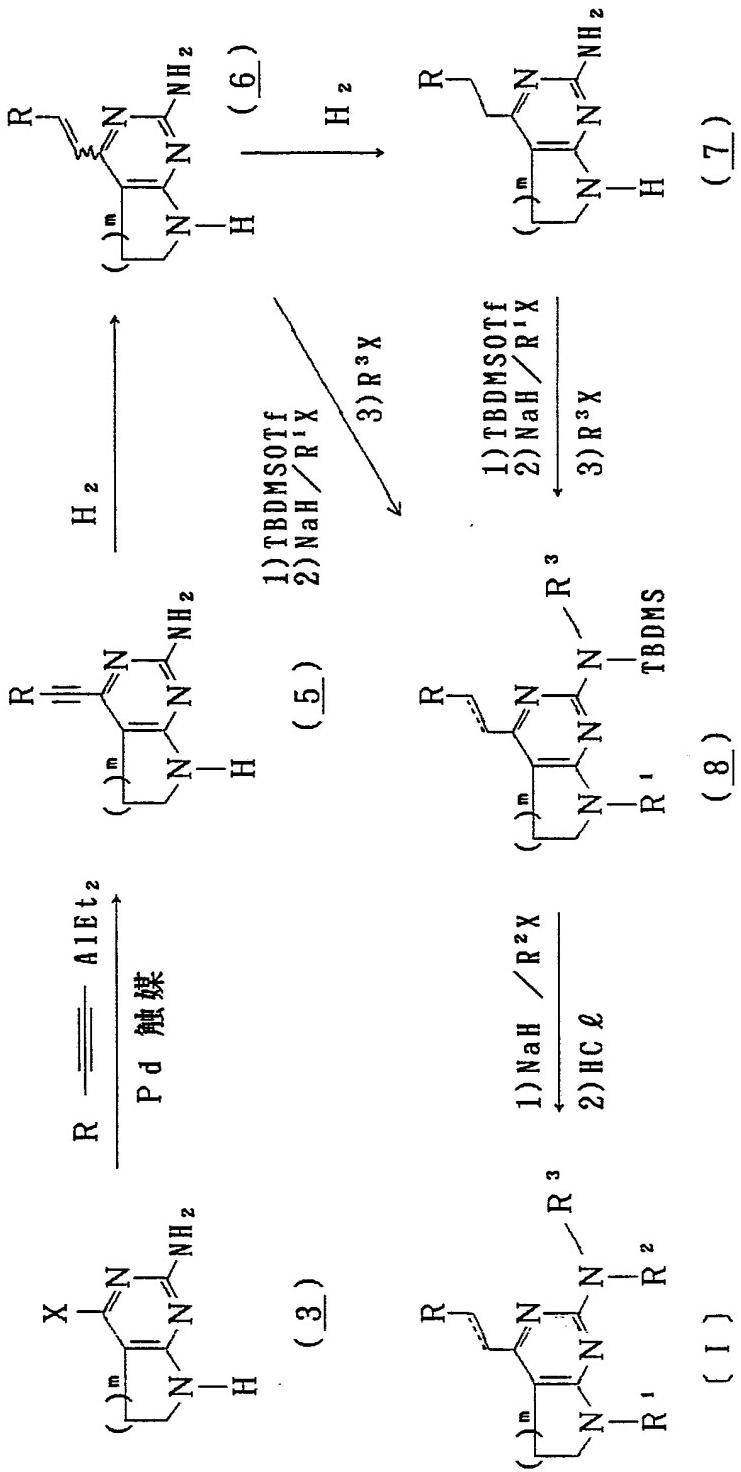
なお、上記各式中、 R^1 , R^2 および R^3 、ならびに X , Y および Z は前記式〔Ⅱ〕および式〔Ⅲ〕の定義に同じであり、TBDMsOTfはtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートを表わす。

上記式〔Ⅱ〕の化合物に至る反応工程を概述すると以下のとおりである。

式〔2〕の化合物は、3-カルベトキシ環状アミド〔1〕をメチルトリフルオロメタンスルホネートで処理しイミノエーテルとした後、強アルカリの存在下でグアニジンにより閉環させて得ることができる。

式〔3〕の化合物は、上記で得られる式〔2〕の化合物を常法（例えばオキシ塩化リン）によりハロゲン化することにより得ることができる。

また、 $-Y-Z$ 基が炭素原子を介してピリミジン環に結合している前記式〔Ⅰ〕化合物は新規であり、その製造方法は知られていない。これらの製造工程の反応スキームを示すと以下のとおりである。



なお、上記各式中、R¹, R² および R³ 、ならびに X は前記式〔Ⅱ〕の定義に同じであり、TBDMSOTf は tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートをそして Et はエチル基を表わす。

式(5)の化合物は(3)とアルキニル金属化合物、望ましくはジエチルアルキニルアルミニウムを、遷移金属触媒例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下でクロスカップリングすることによって得ることができる。

式(6)および(7)の化合物は水素添加反応させることによって得ることができる。

式〔I〕の化合物はさらに t-ブチルジメチルシリル基を保護基として用いることにより前記と同様にして置換基 R¹, R², R³ を選択的に導入して製造することができる。

本発明の化合物は、種々の呼吸器疾患に伴う低酸素血症に對して優れた薬理作用を有する

一般に、種々な肺疾患、例えば肺気腫、気管支炎、気管支喘息、間質性肺炎および肺結核などにおいては、病状の悪化あるいは慢性化に伴い動脈血中酸素分圧(PaO₂)が低下することが知られており、疲労感、息切れ、息苦しさをはじめ重篤な場合には呼吸困難、チアノーゼ、意識障害などの症状を呈する。

そのため、従来からこれら呼吸器系諸疾患によって低下したPaO₂を上昇改善する薬剤が求められてきた。また、これらの疾患においては、PaO₂の低下と共に動脈血中炭酸ガス分圧(PaCO₂)の上昇を伴うことがしばしば認められ、このような

場合、 PaO_2 の上昇作用に加えて PaCO_2 の低下作用を併せ持つ薬剤も必要とされてきた。

本発明の化合物は、肺における呼吸機能を高め、またあるものは主に PaO_2 のみを上昇させ、またあるものは PaO_2 の上昇と共に PaCO_2 を低下させる作用を有しており、かかる呼吸器系諸疾患の処置に用いることができる。

本発明の化合物の薬理作用は、実験動物を用いた急性低酸素血症病態モデルによってその効果を明らかにすることができます。例えば、ラットなどの小動物の肺内に炭末、シリカゲル、ガラスビーズ、歯科用印象材などの微粉末を経気道的に投与して呼吸機能を低下させることによって、 PaO_2 の低下した急性低酸素血症病態モデルを作成できる〔参考文献：宗方ら、第35回日本麻酔学会総会講演要旨 179頁(1988)〕。また、粘膜起炎性を有する酢酸またはクロトン酸などを経気道的に投与することにより、同様に PaO_2 の低下した急性低酸素血症病態モデルを作成できる。かかるモデル動物に本発明の化合物を経口的または非経口的に投与し、一定時間後に動脈血を採取し血液ガス分析装置によって PaO_2 (または PaCO_2) を測定すると、投与前値に比して著明な PaO_2 上昇作用 (または、 PaCO_2 低下作用) が観察された。

本発明の二環性ピリミジン誘導体およびその酸付加体は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内等の非経口的に投与することができる。

経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。

丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチンなどのグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類などを用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は顆粒剤、散剤あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成形される。

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は例えば生理食塩水などが用いられる。非水溶性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤はバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合等の処理を適宜行うことによって無菌化される。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの脂肪油；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレグリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用い

て通常の方法によって成形される。

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の坐剤が用いられる。

本発明の二環性ピリミジン誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人あたり 1 ~ 500 mg / 日である。

本発明によって提供される化合物のLD₅₀は、いずれも 2 g / kg 以上 (ラット、P.O.) であった。

[実施例]

以下、例によって本発明をより具体的に説明する。

参考例

8 - アリル - 2 - アリルアミノ - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 ,

8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジンの合成

<方法 A>

2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン 14 g (75.8 mmol) 、トリエチルアミン 12 mL (87 mmol) のジクロロメタン (240 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、p - アニシルクロロジフェニルメタン 25.3 g (79 mmol) を加え同温で 1 時間攪拌した。反応液を水にあけ、ジクロロメタン 200 mL で 2 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、溶媒を留去した。得られた粗生成物 36.2 g を DMF 150 mL に溶解し、さらにヨウ化アリル 15.3 mL (167 mmol) を加えた。反応液を 0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (油状 60%) 10 g (250 mmol) を加え同温で 2 時間攪拌

した。反応液をゆっくりと氷水上に滴下した後 5 規定塩酸 80 ml で酸性とした。この反応液を 70°C に加熱して 2 時間攪拌した。副生物、分解物をエーテル／ヘキサン (= 1 / 1) 溶液 200 ml で 3 回抽出した。水層を 5 規定 NaOH 水溶液で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し、次いで粗生成物をヘキサン－イソプロピルエーテル系より再結晶し、目的とする 8-アリル-2-アリルアミノ-4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン 6.71 g (25.4 mmol) が収率 33% で得られた。

<方法 B >

2-アミノ-4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン 69 g (370 mmol) の無水ジクロロメタン (450 ml) 溶液に、トリエチルアミン 70 ml (500 mmol) を加えた後 -37°C に冷却した。不活性ガス雰囲気下で、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート 102 ml (450 mmol) を 30 分間かけて滴下し、同温で 1.5 時間攪拌した。結晶は溶解し、赤色溶液となった。反応液を水 300 ml にあけて洗浄した後、ジクロロメタン層を分離した。さらに生成物を水層から 300 ml のジクロロメタンで抽出し、合わせたジクロロメタン溶液を炭酸カリウムで乾燥した後溶媒を留去した。得られた油状物質にヘキサン 300 ml を加え 80°C に加熱、攪拌し、不溶性の油状物はデカントして除いた。生成物をさらに 1 回油状物からヘキサン 200 ml で抽出した。溶媒を留去し、2-tert-ブチルジメチルシリルアミノ-4-ク

ロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジンが白色結晶として 112 g (370mmol) 得られた。収率99%。

物性値

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.23(6H, s), 0.93(9H, s), 1.89(2H, tt, J=6および6Hz),
2.61(2H, t, J=6Hz), 3.33(2H, dt, J=2.5および6Hz),
4.3(1H, br), 5.0(1H, br)

こうして得られた 2 - tert - ブチルジメチルアミノ - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン 125 g (420mmol) と臭化アリル 87 mL (1.00mol) を無水DMF 630 mL に溶解し反応液を 0 °C に冷却した。不活性ガス雰囲気下、反応液に 60% 水素化ナトリウム 42 g (1.00mol) の DMF (150 mL) 懸濁液をゆっくりと加えていき、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、氷冷した水 1 L で処理し、ヘキサン (500 mL × 2 回) で抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、次いで濃縮した。得られた油状物に 12N 濃塩酸 150 mL、さらに水 200 mL を加え 50 °C に加熱し、15分間攪拌した。不純物を反応液からヘキサン (250 mL × 2 回) で抽出、除去した。水層に濃アンモニア水を沈殿が生じなくなるまで加え、沈殿を濾取、水洗、乾燥し、得られた粗生成物 95 g をエタノール 400 mL より再結晶することで白色針状結晶として前記化合物 83 g (315 mmol) が得られた。収率75%。

物性値

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.87(2H, tt, J=5.5および6Hz), 2.63(2H, t, J=6Hz),
 3.28(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz),
 4.8(1H, br), 5.0 ~ 5.2(4H, m), 5.5~6.1(2H, m)

UV(EtOH) λ_{max}, nm

300, 223

m.p. 107.5~108.0 °C

例 1

8 - アリル - 2 - アリルアミノ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジンの合成

参考例AまたはBによって得られた8 - アリル - 2 - アリルアミノ - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン43 g (160mmol) 、ヨウ化リチウム22 g (170mmol) 、N - メチルピペラジン 300mL の混合物をオートクレーブ中で内温 160°C に加熱し、15時間攪拌した。反応終了後、反応液を 1 ℥ の水で洗浄し、生成物を酢酸エチル(500mL × 4 回) で抽出した。得られた有機層を純水(500mL × 3 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、次いで濃縮した。得られた50 g の油状物をヘキサン 500mL より再結晶することで8 - アリル - 2 - アリルアミノ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジンが40 g 得られた。(プリズム晶; mp. 81°C) 。この混合物に、アセトニトリル 170mL を加

え75°Cに加熱溶解させた後、-15°Cに冷却、再結晶することで、フリー体37.8gが得られた（針状晶；mp. 80.5-81.5°C）。収率69%。同様にして得られたフリー体70.0gを乳鉢ですりつぶした後、ジエチルエーテル 600mLに溶解し、攪拌しながら塩化水素エーテル飽和溶液を沈殿が生じなくなるまで加えた。生じた沈殿を濾取し、エーテルでよく洗浄することで塩酸塩84.6gが得られた（白色結晶）。この粗結晶をイソプロパノール 550mLより再結晶し74gの8-アリル-2-アリルアミノ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン塩酸塩が得られた。塩酸塩の収率87%。

フリー体の物性値

¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.7~1.9(2H, m), 2.37(3H, s), 2.47(2H, t, J=6Hz),
 2.58(4H, t, J=4.5Hz), 3.29(2H, t, J=5.5Hz),
 3.36(4H, t, J=4.5Hz), 3.96(2H, t, J=5Hz),
 4.20(2H, d, J=6Hz), 4.5(1H, br), 5.0~5.3(4H, m),
 5.6~6.1(2H, m)

塩酸塩の物性値 UV(EtOH) λ_{max}, nm

224, 302

元素分析 : C₁₈H₃₁N₆Cl₂ として計算値 :

C. 53.86 : H. 7.54 : N. 20.93 :
 C l. 17.66

実験値 : C. 53.79 : H. 7.46 : N. 20.81 :
 C l. 17.56

例 2

2-N,N-ジアリルアミノ-4-(2-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

アルゴン雰囲気下、フェニルアセチレン(380 μ l, 3.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(THF)溶液に0°Cでシリンドを用いてブチルリチウムの1.58Mヘキサン溶液(2.0ml, 3.3mmol)を加え、同温で15分間攪拌した。塩化ジエチルアルミニウムの1Mヘキサン溶液(3.3ml, 3.3mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(120mg, 0.1mmol)および2-アミノ-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(185mg, 1mmol)を加え、反応液を90°Cに加熱・還流させながら7時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出、乾燥、濃縮した。残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(移動相: 酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、2-アミノ-4-フェニルエチニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジンが63mg(0.25mmol, 25%)得られた。

物性値

¹H-NMR(CDCI₃) δ :

1.95(2H, m), 2.80(2H, t, J=6Hz), 3.3~3.5(2H, m),
4.7(2H, br), 5.5(1H, br), 7.2~7.6(5H, m)

IR(KBr) 1570, 1600, 2200, 3100, 3250 cm⁻¹

こうして得られた2-アミノ-4-フェニルエチニル-5,

6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (1.9 g , 7.5 mmol) の 15 mL エタノール - 酢酸 (8 : 1) 溶液に酸化白金 300 mg を加えた後、反応系を水素雰囲気に置換し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後濾過し、濾液を中和し、ジクロロメタンで抽出、乾燥、濃縮した。残留物を ODS 分配クロマトグラフィー (移動相 : メタノール) で精製し、2 - アミノ - 4 - (2 - フェニルエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジンを主成分とする混合物が 1.2 g 得られた。

物性値

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.8~2.0 (2H, m), 2.3~2.9 (4H, m), 2.6 (2H, t, J=6Hz),
3.2~3.4 (2H, m), 4.7 (2H, br), 5.3 (1H, br),
7.2~7.3 (5H, m)

このようにして得られた 2 - アミノ - 4 - (2 - フェニルエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (120 mg , 0.54 mmol) とヨウ化アリル (440 μL , 4.8 mmol) の無水 DMF 1.5 mL 溶液を 0 °C に冷却し、窒素またはアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (60% , 210 mg , 5.4 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応後水洗、抽出、乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1 - 2 / 1) で精製し、2 - N , N - ジアリルアミノ - 4 - (2 - フェニルエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン 40 mg (0.11 mmol) (収率 20%) が得られた。

物性値

¹H-NMR(CDCI₃) δ :

1.7~1.9(2H, m), 2.44(2H, t, J=6Hz), 2.6~2.8(2H, m),
2.9~3.1(2H, m), 3.21(2H, t, J=5.5Hz),
4.09(6H, d, J=5.5Hz), 5.0~5.2(6H, m),
5.6~6.1(3H, m), 7.21(5H, s)

以下の例では、本発明の化合物を例1または例2の方法に準じそれぞれ対応する出発原料および反応体を使用し、そして個別に示す反応溶媒、共存塩基および添加物、ならびに反応温度、反応時間および反応装置を使用する条件下で製造した。

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 の 率 收 (%)	塩 の 種 類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV EtoH λ _{max} (nm)	反応溶媒 ・反応塩基 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
3	104	3.06(6H, s), 2.8-3.45(4H, m), 3.8-4.1(4H, m), 4.5(1H, br), 4.9-5.3(4H, m), 5.4-6.2(2H, m)	28	塩酸塩 102°C EtOH/Et ₂ O	—	DMF LiI	160°C 44 h A
4	107	1.7-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H, m, br), 2.85(3H, d, J=5Hz), 3.2(6H, t-like), 4.25(1H, s), 4.4(1H, br), 4.8(1H, br), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	72	—	—	— LiI	170°C 20 h B
5	108	1.7-1.8(2H, m, br), 2.4(2H, t-like), 2.41(4H, t-like), 3.2(6H, br), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.24(1H, s), 4.5(1H, t, J=5.5Hz), 4.8(1H, br), 5.0(1H, dd, J=9&2Hz), 5.18(1H, dd, J=14&2Hz), 5.7-6.1(1H, m), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	65	塩酸塩 206	DMF 245 306	— — — LiI	170°C 16 h B
6	112	1.7-1.9(2H, br), 1.73(3H, s), 2.4(2H, br), 2.41(4H, br), 3.26(4H, br), 3.3(2H, br), 3.87(2H, d, J=6Hz), 4.24(1H, s), 4.6(1H, t, J=6Hz), 4.77(1H, br), 4.8(1H, br), 4.85(1H, br), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.2-7.4(4H, m)	55	塩酸塩 206 245 306	— — — LiI	— — — 170°C 20 h B	

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 の 吸 収 率 (%)	塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 U _V EtOH λ _{max} (nm)	・反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	・反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
7	117	1.6-1.9(2H, br), 2.3-2.5(6H, m), 2.89(3H, d, J=5Hz), 3.08(3H, s), 3.19(4H, t, J=5Hz), 3.20(2H, t, J=5Hz), 4.24(1H, s), 4.5(1H, br), 6.95(4H, t, J=8.5Hz), 7.25-7.43(4H, m)	75	塩酸塩	—	—	170 °C 15 h B
8	120	1.6-1.9(2H, br), 2.40(2H, t-like), 2.42(4H, t-like), 3.06(3H, s), 3.18(4H, t-like), 3.20(2H, br), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.24(1H, s), 4.5(1H, t, br, J=6Hz), 5.05(1H, dd, J=8&1Hz), 5.2(1H, dd, J=15&1Hz), 5.7-6.2(1H, m), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.43(4H, m)	58	152~156°C —	—	—	170 °C 20 h B
9	121	1.7-2.1(2H, m), 2.29(2H, t-like, J=6.4Hz), 3.03(3H, s), 3.21(2H, dd, J=3.7Hz, 5.5Hz), 3.8-4.2(5H, m), 4.5(1H, br), 4.9-5.4(4H, m), 5.8-6.2(2H, m)	100	塩酸塩 アセトン —	298 234 —	— — —	170 °C 15 h A
10	129	1.6-1.9(2H, m, br), 2.4-2.5(6H, m, br), 2.54(3H, s), 3.07(3H, s), 3.21(4H, t, J=5Hz), 3.31(2H, t-like), 4.25(1H, s), 6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	25	— —	— —	— —	DMF 120 °C 10 h B

52

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))		遊離塩基の 吸収率 (%)	・塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 の EtoH λ_{max} (nm)	・反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	・反応時間 ・反応装置*
		δ (ppm)	δ (ppm)					
11	130	0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.5-1.9 (4H, m), 2.41 (2H, t, J=5.5Hz), 2.42 (4H, br), 3.16 (4H, t, J=5Hz), 3.25 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=7Hz), 3.95 (2H, t, J=5.5Hz), 4.24 (1H, s), 4.5 (1H, t-like), 5.05 (1H, dd, J=9&2Hz), 5.7-6.2 (1H, m), 5.2 (1H, dd, J=15&2Hz), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.25-7.43 (4H, m)	75	159~164 °C	塩酸塩	205	—	170 °C
12	131	0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.55 (2H, m), 1.8 (2H, m, br), 2.4 (6H, t-like, br), 2.54 (3H, s), 3.21 (4H, t, J=5Hz), 3.31 (2H, t, J=5Hz), 3.45 (2H, t, J=7.5Hz), 4.25 (1H, s), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45 (4H, m)	30	—	—	308	LiI	B 120 °C
13	134	0.2-0.5 (4H, m), 0.9 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=5Hz), 2.42 (4H, t, J=5Hz), 3.17 (4H, t, J=5Hz), 3.36 (2H, t, J=5Hz), 3.44 (2H, d, J=7Hz), 3.95 (2H, t, J=5.5Hz), 4.24 (1H, s), 4.5 (1H, t, J=6Hz), 5.05 (1H, dd, J=9&2Hz), 5.2 (1H, dd, J=14&2Hz), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45 (4H, m)	65	133~135 °C	塩酸塩	—	—	170 °C 20 h LiI

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 の 吸 収 (%)	塩 の 種 類 ・酸 付 加 体 の 融 点 ・再 結 晶 溶 媒	酸 付 加 体 の UV λ _{max} (nm)	・反 応 溶 媒 ・共 存 塩 基 ・添 加 物	・反 応 温 度 ・反 応 時 間 ・反 応 装 置*
14	140	0.2-0.5(4H, m), 0.8-1.3(1H, m), 1.7-1.9(2H, br), 2.4-2.5(6H, br), 2.54(3H, s), 3.21(4H, t, J=5Hz), 3.39(2H, t, J=5Hz), 3.42(2H, d, J=7Hz), 4.25(1H, s), 6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	20	—	—	DMF	120°C
15	143	1.81(4H, m), 1.7-1.9(2H, t, J=5.5Hz), 3.20(2H, t, J=5.5Hz), 3.48(4H, t, J=6.5Hz), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)	87	95~98°C	241	—	10 h
16	145	1.59(2H, br), 1.61(4H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.48(2H, t, J=6Hz), 3.10(4H, t-like, br), 3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=6Hz), 4.18(2H, d, J=6Hz), 4.50(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)	80	94~95°C	240	—	15 h
17	146	1.7-2.0(6H, m, br), 2.5(2H, t, J=6Hz), 2.6-3.0(4H, m), 3.3(2H, t, J=5.5Hz), 3.6(1H, br), 3.8(1H, br), 4.0(2H, t, J=6Hz), 4.2(2H, d, J=6Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 7.3(5H, s)	83	154.5~159.5°C	300	—	30 h
				EtOH		Lii	A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃) δ (ppm)	塩の種類 ・酸付加体 の融点 ・再結晶溶媒 (%)	酸付加体 の融点 ・再結晶溶媒 (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
18	147	1.5-2.1(6H, m, br), 2.47(2H, t, J=5Hz), 2.6(1H, br), 2.7-3.0(2H, m), 3.25(2H, t, J=5Hz), 3.4-3.7(3H, m), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.7(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	47	—	—	—
19	148	1.6-1.9(6H, m, br), 2.05(3H, s), 2.47(2H, t, J=5.5Hz), 2.8-3.4(4H, m, br), 3.29(2H, t, J=5Hz), 3.5(1H, t-like), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	25	144～147°C	218 DMF	120°C
20	153	1.5-1.9(9H, m, br), 1.8-2.0(2H, m, br), 2.51(2H, t, J=6Hz), 3.21(2H, t, J=6Hz), 3.45(4H, t, J=5.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	75	EtOH	298 — —	— 10 h B
21	154	1.7-2.0(2H, m,), 2.48(2H, t, J=6Hz), 2.9-3.0(4H, m), 3.0-3.1(4H, m), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	85	—	— — —	— 15 h A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 ・塩 の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒 (%)	酸付加体 のU _V EtOH λ _{max} (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*	
22	156	1.10(3H, t, J=7.3Hz), 1.6-1.9(2H, m), 2.3-2.6(8H, m), 3.1-3.3(6H, m), 3.95(2H, t-like, J=5.5Hz), 4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.55(1H, br-t, J=5.5Hz), 4.9-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)	100	200~210°C i-PrOH-i-Pr ₂ O	302 223 LiI	— — 15 h A	
23	157	1.7-1.9(2H, m), 2.52(2H, t, J=6Hz), 3.0-3.4(10H, m), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 6.8-7.1(4H, m)	65	168~170°C —	206 243 LiI	— — 15 h 160 °C	
24	158	1.7-1.9(2H, m), 2.4-2.6(6H, m), 3.19(4H, t, J=5Hz), 3.24(2H, t, J=5Hz), 3.49(2H, s), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, t, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 6.98(2H, t, J=9Hz), 7.2-7.3(2H, m)	70	— — 307 LiI	— — — B	— — 15 h 160 °C	
25	159	1.7-1.9(2H, m), 2.4(6H, m, br), 3.18(4H, t, J=5Hz), 3.23(2H, t, J=5.5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=6Hz), 4.24(1H, s), 4.5(1H, t, J=5.5Hz), 5.0-5.3(4H, m), 5.7-6.1(2H, m), 6.96(2H, t, J=9Hz), 7.3-7.45(4H, m)	40	131~133°C i-PrOH	205 243 309 LiI	— — — A	— — — 12 h 140 °C

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDC ₂ D ₃) δ (ppm)	遊 塩 基 の 吸 取 (%)	・塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV λ _{max} EtOH (nm)	・反応溶媒 ・反応塩基 ・共存塩基 ・添加物	・反応温度 ・反応時間 ・反応装置*	
26	163	1.5-2.15(4H, m), 2.36(3H, s), 2.3-2.75(6H, m), 3.1-3.3(2H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.94(2H, t-like, J=5.5Hz), 4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.5(2H, br-t, J=5.5Hz), 4.95-5.35(4H, m), 5.6-6.2(2H, m)	96	塩酸塩 i-PrOH- i-Pr ₂ O	140~142°C 307	— 223	— LiI	160°C 15 h A
27	164	1.7-2.1(2H, m), 2.35(2H, t-like, J=6.4Hz), 3.23(2H, t-like, J=6.1Hz), 3.8-4.6(7H, m), 4.9-5.3(4H, m), 5.5-6.2(2H, m)	68	塩酸塩 EtOH- Et ₂ O	183~188°C 292	— 238	— LiI	195°C 7 h A
28	165	1.7(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.27(2H, t, J=6Hz), 2.95(3H, d, J=5Hz), 3.19(2H, t, J=5.5Hz), 3.99(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.7-6.1(2H, m)	41	フマル酸塩 EtOH	155~158°C 210	CH ₃ NHCHO K ₂ CO ₃	— —	160°C 50 h A
29	166	1.7(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.29(2H, t, J=6Hz), 3.19(2H, t, J=5.5Hz), 3.36(3H, s), 3.50-3.65(4H, m), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.4(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.7-6.1(2H, m)	59	フマル酸塩 EtOH	151.5~152.5°C 211	— —	— LiI	180°C 15 h A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)							
例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 塩 基 の 吸 取 (%)	塩 の 種 類 ・酸付加体 の融 点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV EtOH λ _{max} (nm)	・反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	・反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
30	168	1.6 (1H, br), 1.7-1.9 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=6Hz), 3.19 (2H, t, J=5.5Hz), 3.96 (2H, t-like, J=5.5Hz), 4.03 (2H, t, J=5.5Hz), 4.16 (2H, d, J=5.5Hz), 4.5 (1H, br), 5.0-5.3 (6H, m), 5.7-6.1 (3H, m)	53	フマル酸塩 149~150.5°C	212	—	180°C
31	169	1.75-2.15 (2H, m), 2.43 (2H, t-like, J=6.5Hz), 3.25 (2H, t-like, J=5Hz), 3.85-4.05 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, br), 4.95-5.35 (4H, m), 5.6-6.2 (3H, m), 6.9-7.6 (5H, m)	30	フマル酸塩 147~150°C	291	LiI	A 15 h
32	170	1.8-2.05 (2H, m), 2.1-2.4 (2H, m), 3.20 (2H, t-like, J=5.3Hz), 3.97 (2H, t-like, J=5.3Hz), 4.1-4.7 (6H, m), 4.9-5.3 (4H, m), 5.6-6.2 (2H, m), 7.2-7.5 (5H, m)	65	塩酸塩 142~143°C	299 237	— LiI	160°C 14 h B
33	171	1.7-1.9 (2H, m), 2.14 (2H, t, J=6Hz), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.17 (2H, t, J=5.5Hz), 3.65 (2H, q, J=6.5Hz), 4.00 (2H, t, J=5.5Hz), 4.15 (2H, d, J=5.5Hz), 4.5 (1H, br), 5.0-5.3 (4H, m), 5.7-6.1 (2H, m)	81	フマル酸塩 154~158°C	210 —	— LiI	150°C 40 h A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm)	遊 塩 基 の 吸 取 (%)	塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 の λ _V ^{max} (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
34	172	1.8-2.2 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=7.0Hz), 3.18 (2H, t-like, J=5.3Hz), 3.6 (2H, q-like, J=6.4Hz), 3.8-4.2 (5H, m), 4.5 (1H, br), 4.9-5.3 (4H, m), 5.55-6.2 (2H, m), 7.0-7.3 (4H, m)	68	フマル酸塩	288	—	170°C
35	173	1.7-2.3 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=6.4Hz), 3.17 (2H, t-like, J=5.5Hz), 3.7 (2H, q-like, J=6.1Hz), 3.79 (3H, s), 3.7-4.2 (5H, m), 4.5 (1H, br-t), 4.9-5.3 (4H, m), 5.6-6.2 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=9.3Hz), 7.12 (2H, d, J=9.3Hz)	59	フマル酸塩	287	—	170°C
36	175	2.16 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 3.15 (2H, t, J=5.5Hz), 3.42 (2H, dt, J=7&6Hz), 3.94 (2H, t, J=5.5Hz), 4.13 (2H, d, J=5.5Hz), 4.5 (1H, br, t-like), 5.0-5.3 (4H, m), 5.6-6.1 (2H, m), 7.19 (5H, s)	97	フマル酸塩	292	—	140°C
				EtOH	225	Lii	B
				EtOH	226	—	6 h
				EtOH	215	Lii	B
				EtOH	215	Lii	A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ δ, ppm)	遊 離 塩 基 の 吸 収 (%)	塩 の 種 類 ・酸付加体 の融 点 ・再結晶浴媒	酸付加体 のUV λ _{max} EtOH (nm)	・反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	・反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
37	176	1.6-2.2(12H, m), 3.12(2H, t-like, J=6.2Hz), 3.5-3.8(3H, m), 3.97(2H, t-like, J=5.9Hz), 4.18(2H, d-like, J=5.9Hz), 4.45(1H, br-t, J=5.5Hz), 4.95-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m), 7.2-7.4(5H, m)	60	—— —— ——	—— —— ——	—— —— LiI	180°C 5 h B
38	177	1.6-2.3(10H, m), 3.13(2H, t-like, J=4.2Hz), 3.5-3.8(3H, m), 3.97(2H, t-like, J=6Hz), 4.13(2H, d-like, J=6Hz), 4.5(1H, br-t, J=6Hz), 5.0-5.4(4H, m), 5.6-6.2(2H, m), 6.9-7.4(4H, m)	81	136~140°C EtOH	289 213	—— ——	180°C 4 h B
39	178	1.6-2.1(4H, m), 3.12(2H, t-like, J=4.3Hz), 3.8-4.6(8H, m), 4.9-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m), 7.1-7.4(10H, m)	47	110~120°C EtOH	290 213	—— ——	180°C 8 h B
40	183	1.6-2.2(2H, m), 2.50(2H, t, J=6.4Hz), 3.31(2H, t-like, J=3.5Hz), 3.90(2H, t-like, J=4.1Hz), 4.20(2H, d-like, J=5.7Hz), 4.6-5.3(6H, m), 5.6-6.1(2H, m), 7.2-7.6(3H, m), 7.7-8.0(2H, m)	13	119~120°C EtOH	311 221	DMF —— ——	150°C 20 h B

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 吸 収 (%)	塩 の 種 類 ・酸 付 加 体 の 融 点 ・再 結 晶 溶 媒	酸 付 加 体 の U V λ _{max} (nm)	反 応 溶 媒 ・共 存 塩 基 ・添 加 物	反 応 温 度 ・反 応 時 間 ・反 応 装 置*
41	184	1.7-1.9(2H, m), 2.53(2H, t, J=6Hz), 2.83(6H, s), 3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	63	塩酸塩 127~129°C	214 243	DHF K ₂ CO ₃	150°C 40 h A
42	185	1.13(3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.50(2H, t, J=6Hz), 2.80(3H, s), 3.18(2H, t, J=7Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	65	塩酸塩 103~105°C	307	—	— 150°C
43	186	1.6(1H, br), 1.7-1.9(2H, m), 2.54(2H, t, J=6Hz), 2.93(3H, s), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.47(2H, t-1 like, J=5Hz), 3.7-3.9(2H, m), 3.92(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	61	塩酸塩 73~73.5°C	217 242	— Lii	— 160°C 15 h A
44	187	0.91(3H, t, J=6.5Hz), 1.0-1.7(4H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.50(2H, t, J=6Hz), 2.81(3H, s), 3.22(2H, t, J=6.5Hz), 3.24(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	63	塩酸塩 74~76.5°C	217 241	— 307	— Lii A 150°C 80 h A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃) δ (ppm)	遊 離 塩 基 の 吸 取 率 (%)	塩 の 種 類 ・酸 付 加 体 の 融 点 ・再 結 晶 溶 媒	酸 付 加 体 の U _V EtOH λ _{max} (nm)	・反 応 溶 媒 ・共 存 塩 基 ・添 加 物	・反 応 温 度 ・反 応 時 間 ・反 応 装 置*
45	189	1.7-1.9(2H, m), 2.56(2H, t, J=6Hz), 2.75(3H, s), 3.25(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.20(2H, d, J=5.5Hz), 4.42(2H, s), 4.5(1H, br), 5.0-5.4(4H, m), 6-6.1(2H, m), 7.30(5H, s-like)	40	フマル酸塩 102~102.5°C	213	—	150°C
46	192	1.6-1.9(2H, m), 2.46(2H, t-like, J=5.3Hz), 2.7-3.0(2H, m), 2.86(3H, s), 3.1-3.5(4H, m), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d-like, J=5.5Hz), 4.5(1H, br-t, J=5.5Hz), 4.9-5.3(4H, m), 5.6-6.2(2H, m), 6.1-7.3(5H, m)	25	EtOH —	298	LiI	A 30 h
47	196	1.7-1.9(2H, m), 2.47(2H, t, J=6Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz), 3.82(3H, s), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	99	93~93.5°C iPr ₂ O-iPrOH	208 305	MeOH NaOMe —	110°C 15 h A
48	197	1.7-1.9(2H, m), 2.51(2H, t, J=6Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 4.76(2H, t, J=5.5Hz), 5.0-5.4(6H, m), 5.6-6.7(3H, m)	75	塩酸塩 —	206 304	DMF NaN —	130°C 15 h B

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃) δ (ppm)	遊 離 塩 基 の 率 收 (%)	・塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV EtOH λ_{max} (nm)	・反応溶媒 ・共存塩 ・添加物	・反応時間 ・反応装置*
49	198	1.7-1.9(2H, m), 2.53(2H, t, J=6Hz), 3.23(2H, t, J=5.5Hz), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.31(2H, s), 5.6-6.1(2H, m), 7.3-7.4(5H, br)	74	フマル酸塩 119~122°C	216	DMF	120°C
50	199	1.8-2.0(2H, m), 2.47(3H, s), 2.5(2H, t, J=6Hz), 3.24(2H, t, J=5.5Hz), 3.99(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	80	塩酸塩 118~122°C	284	—	A
51	200	1.2-2.2(13H, m, br), 2.46(2H, t, J=6Hz), 3.22(2H, t, J=5.5Hz), 3.7-3.9(1H, br), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	95	フマル酸塩 154~157°C	213	DMF	90°C
52	202	1.7-1.9(2H, m), 2.59(2H, t, J=6Hz), 3.27(2H, t, J=5.5Hz), 3.75(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.0(2H, m), 7.2-7.5(4H, m)	73	フマル酸塩 153~155.5°C EtOH	307	—	B
					219	DMF	100°C
					312	NaH	4 h
					—	—	B

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 離 塩 基 の 率 取 收 (%)	塩 の 種 類 ・酸付加体 の 融 点 ・再結晶溶媒	酸付加体 の U V EtOH λ _{max} (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
53	203	1.72 (3H, d, J=7Hz), 1.7-1.95 (2H, m), 2.43 (2H, t-1 like, J=6.5Hz), 3.21 (2H, t-1 like, J=5.5Hz), 3.85-4.25 (4H, m), 4.5-4.8 (1H, br), 4.95-5.35 (5H, m), 5.55-6.2 (2H, m), 7.15-7.5 (5H, m)	100	フマル酸塩 113~115°C EtOH	— —	DMF NaH —	90°C 1 h B
54	204	1.7-1.9 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6Hz), 2.98 (2H, t, J=8Hz), 3.24 (2H, t, J=5.5Hz), 3.35 (2H, t, J=8Hz), 4.02 (2H, t, J=5.5Hz), 4.17 (2H, d, J=5.5Hz), 4.6 (1H, br), 5.0-5.3 (4H, m), 5.7-6.1 (2H, m), 7.1-7.3 (5H, m)	82	フマル酸塩 141~144°C EtOH	217 — 307	DMF NaH —	100°C 3 h B
55	205	1.7-2.0 (2H, m), 1.8-2.1 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6Hz), 2.74 (2H, t, J=8Hz), 3.13 (2H, t, J=7Hz), 3.23 (2H, t, J=5.5Hz), 3.95 (2H, t, J=5.5Hz), 4.15 (2H, d, J=5.5Hz), 4.5 (1H, br), 5.0-5.3 (4H, m), 5.6-6.1 (2H, m), 7.2 (5H, s)	91	フマル酸塩 111.5~112.5°C EtOH	213 — 306	DMF NaH —	100°C 3 h B
56	209	1.7-1.9 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=6Hz), 3.16 (4H, t, J=4.5Hz), 3.26 (2H, t, J=5.5Hz), 3.76 (4H, t, J=4.5Hz), 3.95 (2H, t, J=5.5Hz), 4.18 (2H, d, J=5.5Hz), 4.6 (1H, br), 5.0-5.3 (4H, m), 5.6-6.1 (2H, m)	95	塩酸塩 103~106°C iPr ₂ O-iPrOH	219 — 241 307	— — LiI	150°C 15 h A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化合物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃) δ (ppm)	遊離塩基の 吸収率 (%)	塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶浴媒	酸付加体 のUV λ _{max} (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応時間 ・反応装置*
57	210	1.7-1.9(2H, m), 2.45(2H, t, J=6Hz), 2.69(4H, t-1like, J=5Hz), 3.26(2H, t, J=5.5Hz), 3.46(4H, t-1like, J=5Hz), 3.95(2H, t, J=5.5Hz), 4.18(2H, d, J=5.5Hz), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	50	フマル酸塩 EtOH	217	—	160°C
58	211	1.7-1.9(2H, m), 2.62(2H, t, J=6Hz), 3.36(2H, t, J=5.5Hz), 3.99(2H, t, J=5.5Hz), 4.22(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 7.11(1H, t, J=1Hz), 7.32(1H, m), 7.91(1H, s-1like)	85	塩酸塩 —	—	—	140°C
59	212	1.6-2.0(4H, m), 2.30(2H, t, J=6Hz), 3.20(2H, t, J=5.5Hz), 3.34(2H, t-1like), 3.50(2H, t-1like), 3.97(2H, t, J=5.5Hz), 4.15(2H, d, J=5.5Hz), 4.3(1H, br), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m)	40	フマル酸塩 EtOH	212	—	100°C
60	213	1.7-1.9(2H, m), 2.15-2.25(2H, m), 2.51(2H, t, J=6Hz), 3.26(4H, t, J=5.5Hz), 3.73(2H, br), 3.96(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.5(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(4H, m)	99	塩酸塩 Et ₂ O	290	—	B
					218	—	150°C
					242	—	80 h
					308	LiI	A

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 塩 基 の 吸 取 (%)	塩 の 種 類 ・酸 付 加 体 の 融 点 ・再 結 晶 溶 媒	酸 付 加 体 の U _V EtOH λ _{max} (nm)	反 応 溶 媒 ・共 存 塩 基 ・添 加 物	反 応 温 度 ・反 応 時 間 ・反 応 装 置*
61	214	1.7-1.9(2H, m), 2.57(2H, t, J=6Hz), 2.96(2H, t, J=6Hz), 3.28(2H, t, J=5.5Hz), 3.45(2H, t, J=6Hz), 3.98(2H, t, J=5.5Hz), 4.19(2H, d, J=5.5Hz), 4.40(2H, s), 4.6(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 7.12(4H, s)	93	フマル酸塩 119~125°C	21.5	—	150°C 15 h
62	215	1.7-1.9(2H, m), 2.84(2H, t, J=6Hz), 3.40(2H, t, J=5.5Hz), 4.04(2H, t, J=5.5Hz), 4.29(2H, d, J=5.5Hz), 4.9(1H, br), 5.0-5.3(4H, m), 5.7-6.1(2H, m), 7.3-7.6(2H, m), 8.0-8.15(2H, m)	41	塩酸塩 EtOH	29.9	—	A
63	216	1.7-1.9(2H, m), 2.3-2.5(6H, m, br), 2.52(3H, s), 3.22(4H, t, J=5Hz), 3.29(2H, t, J=5.5Hz), 4.13(2H, d, J=5.5Hz), 4.25(1H, s), 5.0-5.2(2H, m), 5.7-6.1(1H, m), 6.97(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	25	—	—	DMF NaH 30 h	150°C 30 h
64	217	1.7-1.9(2H, m), 2.4(6H, br), 3.00(3H, s), 3.2(6H, br), 4.1-4.25(5H, m), 5.0-5.2(4H, m), 5.6-6.1(2H, m), 6.95(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	60	—	—	LiI B	160°C 20 h

化合物 No.		遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))		遊 塩 基 の 吸 收 (%)	塩 の 種 類 ・酸 付 加 体 の 融 点 ・再 結 晶 溶 媒	酸 付 加 体 の U _V EtOH λ _{max} (nm)	反 応 溶 媒 ・共 存 塩 基 ・添 加 物	反 応 温 度 ・反 応 时 间 ・反 应 装 置*
65	218	1.7-1.9(2H, m), 2.47(6H, t, J=5Hz), 3.18(4H, t, J=5Hz), 3.24(2H, t, J=5.5Hz), 4.11(4H, d, J=5.5Hz), 4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.23(1H, s), 5.0-5.2(6H, m), 5.6-6.1(3H, m), 6.96(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, s)	65	—	—	—	—	160°C
66	223	1.66(3H, s), 1.7-1.9(2H, m), 2.43(6H, t-like, J=5.5Hz), 3.19(4H, t, J=5Hz), 3.24(2H, br), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, s), 4.24(1H, s), 4.6(1H, br), 4.8(2H, br), 5.03(1H, dd, J=2&15Hz), 5.12(1H, dd, J=2&15Hz), 6.95(4H, t, J=9Hz), 7.25-7.45(4H, m)	65	塩酸塩 145~170°C (分解)	205 243	— —	LiI iPrzO	20 h A
67	224	1.65(3H, s), 1.74(3H, s), 1.7-1.9(2H, m), 2.43(6H, t-like, J=5.5Hz), 3.18(6H, t-like, J=5Hz), 3.89(2H, d, J=5.5Hz), 4.15(2H, s), 4.24(1H, s), 4.6(1H, br), 4.7-4.9(4H, m, br), 6.95(4H, t, J=9Hz), 7.2-7.45(4H, m)	55	塩酸塩 124~128°C	205 243	— —	LiI iPrzO	310 20 h B

(* A : オートクレーブ B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃) δ (ppm)	遊 離 塩 基 の 吸 収 (%)	塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV EtOH λ_{max} (nm)	・反応溶媒 ・共存塩 ・添加物	・反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
68	230	1.7-1.9 (2H, br), 2.43 (6H, t-like, J=5.5Hz), 3.18 (4H, t, J=5Hz), 3.25 (2H, br), 3.94 (2H, t, J=5.5Hz), 4.25 (1H, s), 4.6 (1H, br), 4.81 (2H, s), 5.0-5.2 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.25 (5H, s)	60	塩酸塩	206	—	170°C
69	233	1.7-2.0 (2H, m), 2.30 (2H, t-like, J=5.7Hz), 3.15 (2H, t-like, J=5.2Hz), 3.8-4.2 (5H, m), 4.4 (1H, br), 4.80 (2H, s), 4.85-5.4 (4H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 7.25 (5H, s)	43	塩酸塩 130~137°C	245	—	20 h
70	234	1.7-1.9 (2H, br), 2.43 (6H, t-like, J=5.5Hz), 3.19 (4H, t, J=5Hz), 3.24 (2H, t, J=5.5Hz), 4.25 (1H, s), 4.6 (1H, t-like, br), 4.50 (2H, d, J=6Hz), 4.78 (2H, s), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.2-7.45 (14H, m)	65	EtOH	215	LiI	B
71	235	1.7-1.9 (2H, br), 2.4 (6H, t-like, J=5.5Hz), 2.46 (3H, s), 3.1-3.4 (6H, br), 4.25 (1H, s), 4.77 (2H, s), 6.96 (4H, t, J=9Hz), 7.24 (5H, s), 7.25-7.45 (4H, m)	30	—	—	—	140°C 10 h

(* A : オートクレーブ , B : 常圧開放系)

例 No.	化 合 物 No.	遊離塩基の ¹ H-NMR データ (CDCl ₃ , δ (ppm))	遊 塩 基 の 吸 取 (%)	塩の種類 ・酸付加体の融点 ・再結晶溶媒	酸付加体 のUV λ _{max} (nm)	反応溶媒 ・共存塩基 ・添加物	反応温度 ・反応時間 ・反応装置*
72	240	1.7-2.1 (2H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 2.87 (2H, dd, J=8&6Hz), 3.1-3.35 (2H, m), 3.73 (2H, dd, J=8&6Hz), 3.9-4.3 (6H, m), 4.95-5.4 (4H, m), 5.7-6.3 (2H, m), 7.23 (5H, s)	30	190~197°C EtOH	—	— LiI	170°C 22 h A
73	242	1.8-2.1 (2H, m), 2.30 (2H, t-like, J=6.8Hz), 3.24 (2H, t-like, J=4.4Hz), 3.9-4.7 (8H, m), 5.0-5.4 (4H, m), 5.8-6.6 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m)	20	— — —	— — —	— — LiI	170°C 14 h A
74	244	1.7-1.9 (2H, br), 2.35-2.55 (6H, br), 2.48 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.38 (4H, t, J=5Hz), 3.77 (2H, t, J=5.5Hz), 4.25 (1H, s), 6.98 (4H, t, J=9Hz), 7.2-7.45 (4H, m)	15	— — —	— — —	DMS — —	120°C 10 h B

例75 動脈血ガス分圧値に及ぼす効果（静脈内投与系）

<方法A>

体重約300gのWistar系雄性ラットをウレタン麻酔し(i.p.)、気道および股動脈にカニューレを挿入した。気道からコーンオイルー炭末懸濁液(30~100μm, 10mg/ml)を注入し、低酸素血症状態(PaO_2 50~60mmHg)とした。本低酸素血症モデル動物に本発明によって提供される化合物を0.1mg/kg/minで10分間静脈内に持続投与し、投与終了直後の動脈血ガス分圧値(PaO_2 , PaCO_2)を測定した。

<方法B>

体重約300gのWistar系雄性ラットをハロセン麻酔し、次いで2.0%酢酸0.6ml/kgを気道内に注入することにより低酸素血症状態とした。その後、ウレタン- α -クロラロース麻酔(i.p.)し、股動脈にカニューレを装着した。低酸素血症状態が安定化した後(PaO_2 60~70mmHg)、本発明によって提供される化合物(被検物質)を0.1ml/kg/minで10分間静脈内に持続投与し、次いで投与終了直後の動脈血ガス分圧値(PaO_2 , PaCO_2)を測定した。

結果を下記の第1表に示す。

第 1 表

静脈内投与による PaO_2 上昇、 PaCO_2 低下活性

被検化合物	方 法	PaO_2 上昇活性 ΔPaO_2	PaCO_2 低下活性 ΔPaCO_2
112	A	+ 4.6	- 2.0
121	B	+ 15.9	- 1.2
143	B	+ 8.1	- 0.7
145	B	+ 11.2	- 0.8
146	B	+ 6.6	+ 2.5
153	B	+ 10.0	- 0.9
155	B	+ 6.6	+ 2.6
159	A	+ 4.8	+ 0.4
168	B	+ 14.4	- 12.2
171	B	+ 17.4	- 13.4
184	B	+ 10.4	- 3.2
189	B	+ 16.0	- 7.6
203	B	+ 9.5	- 2.1
204	B	+ 15.0	+ 2.2
209	B	+ 7.6	- 2.4
213	B	+ 10.3	- 2.9
214	B	+ 9.8	+ 2.2
233	B	+ 8.6	- 4.0

単位 mmHg

(活性表示)

 ΔPaO_2 = 被検化合物の (投与直後の PaO_2 - 投与前の PaO_2)

ΔPaCO_2 = 被検化合物の（投与直後の PaCO_2 - 投与前の PaCO_2 ）

例76 動脈血ガス分圧値に及ぼす効果（経口投与系）

一昼夜絶食した体重約 250 g の Wistar 系雄性ラットをハロセン麻酔し、股動脈にカニューレを装着した。麻酔から回復させた後、再びハロセン麻酔し、次いで 2.0 % 酢酸 0.8 ml/kg を気道内に注入することにより低酸素血症状態とした。約 60 分間系を安定化させた後、本発明によって提供された化合物（被検物質）を経口投与し、60 分後に動脈血ガス分圧値 (PaO_2 , PaCO_2) を測定した。結果を下記の第 2 表に示す。

第 2 表

経口投与による PaO_2 上昇、 PaCO_2 低下活性

被検化合物	PaO_2 上昇活性 ΔPaO_2	PaCO_2 低下活性 ΔPaCO_2
121	++	+
143	+	±
145	+	±
155	++	+
171	+	±
209	+	+

活性表示

ΔPaO_2 = 被検化合物の（投与 60 分後の PaO_2 - 投与前の PaO_2 ）

ΔPaCO_2 = 被検化合物の（投与 60 分後の PaCO_2 - 投与前の PaCO_2 ）

ΔPaO_2 + : + 3 ~ + 6 mmHg

++ : + 6 ~ + 9 mmHg

ΔPaCO_2

± :	0 ~ - 3 mmHg
+	- 3 ~ - 6 mmHg
++ :	- 6 ~ - 9 mmHg

例77 錠剤の製造

例1の化合物を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

例1の化合物	30mg
ラクトース	87mg
デンプン	30mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

例78 注射剤の製造

1ml中に例1の化合物を0.3mg含有する注射用溶液を下記処方により製造した。

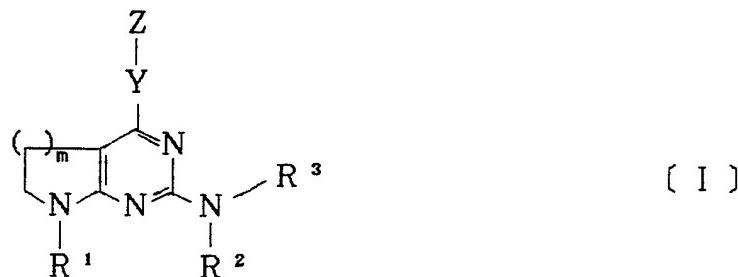
例1の化合物	30mg
食 塩	900mg
注射用蒸留水	100ml

〔産業上の利用可能性〕

本発明の化合物および、その医薬製剤は、特に呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置に有用であり、そして本発明の方法は前記化合物の効率のよい製造方法を提供する。

請求の範囲

1. 一般式〔I〕



〔上式中、

R^1 は水素原子、あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表し、

R^2 および R^3 は、いずれか一方が水素原子以外の基を表わすものであって、かつ、相互に独立して水素原子あるいは無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基またはアルキルカルボニル基を表わすか、あるいは R^2 と R^3 とが隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成してもよく、

Y は式 $-N(\text{CH}_2)_n-$ (該式中、n は 4 ~ 6 の整数である)

$-N\text{---}N-$, $-N\text{---}N-$, $-N(A)-$, $-O-$ または

$-S-$ で示される連結基を表わし、かつ A は水素原子またはアルキル基を表わし、そして Z は前記連結基の炭素原子に結

合する水素原子、カルボキシル基、アミノ基もしくは水酸基または無置換もしくは置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基またはアルキルカルボニルアミノ基を表わすか、あるいは前記連結基の炭素以外の原子に結合する水素原子または無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アリールアルケニルカルボニル基またはアリールカルボニル基を表わすか、あるいはYとZは一緒になって無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基もしくはアリールアルキル基を表わすかまたは窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する窒素原子1個を有し窒素以外のヘテロ原子として酸素もしくはイオウ原子を1個有する5ないし7員の単環性複素環式基、窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子1～3個を有する5ないし7員の不饱和单環性複素環式基または窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の4位に結合する環の構成原子として窒素原子1～3個を有する二環性縮合複素環式基を表わし、

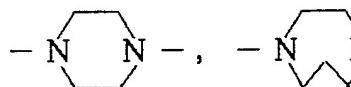
mは1～3の整数であり、そして

前記置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールアルキルカルボニルオキシ基、アリールアルケニルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基およびアルキルカルボニルアミノ基にいう置換基は、これらの基の鎖状部分もしくは環状部分に置換するアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基またはハロゲン原子を表わすか、あるいは鎖状部分の炭素原子1個と共に環を形成するアルキレン基を表わす)で示される二環性ピリミジン誘導体、およびその薬学的に許容される酸付加塩。

2. m が整数2である請求項1記載の誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩。

3. R^1 が無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基およびアリールアルキル基からなる群より選ばれ、 R^2 および R^3 が、それらのいずれか一方が水素原子であって他方が無置換もしくは置換されたアルキル基およびアルケニル基からなる群より選ばれる請求項1記載の誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩。

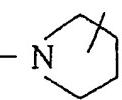
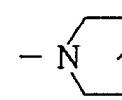
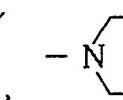
4. Y は式-N(CH_2) n (該式中、 n は4~6の整数である)

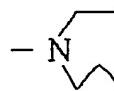
 - N (A) - , - O - または

- S - で示される連結基を表わし、かつ A は水素原子またはアルキル基を表わし、そして Z は前記連結基の炭素原子に結合する水素原子、および水酸基ならびに無置換もしくは置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルアミノ基およびアリールアルキルアミノ基からなる群より選ばれるか、あるいは Z が炭素以外の原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基およびアリールアルキル基、アリールアルケニル基、アルケニルアミノ基およびアリールカルボニル基からなる群より選ばれるか、あるいは Y と Z は一緒になって無置換もしくは置換されたアルケニル基もしくはアリールアルキル基を表わすかまたは窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の 4 位に結合する窒素原子 1 個を有し窒素以外のヘテロ原子として酸素もしくはイオウ原子を 1 個有する 5 ないし 7 員の単環性複素環式基、窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の 4 位に結合する環の構成原子として窒素原子 1 ~ 3 個を有する 5 ないし 7 員の不飽和单環性複素環式基または窒素原子を介して上記式〔I〕のピリミジン環の 4 位に結合する環の構成原子として窒素原子 1 ~ 3 個を有する二環性縮合複素環式基を表わす請求項 1 記載の誘導体およびその薬学物に許容される酸付加塩。

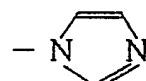
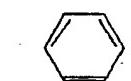
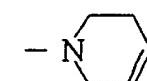
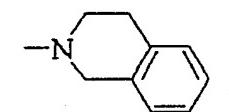
5. R¹ がメチル基、シクロプロビルメチル基、アリル基、

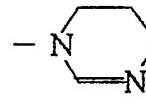
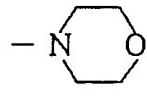
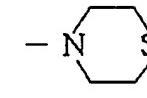
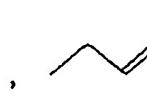
2-メチルアリル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基および2-フェニルエチル基からなる群より選ばれ、R²およびR³がそれらのいずれか一方が水素原子であって他方がメチル基、アリル基および2-メチルアリル基からなる群より

選ばれ、Yが式  ,  ,  ,

 - N (A) - および - S - で示される連結基から

なる群より選ばれ、かつAが水素原子、メチル基またはエチル基であり、そしてZが炭素原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアリール基およびアルキルカルボニルオキシ基からなる群より選ばれるか、あるいはZが炭素以外の原子に結合する水素原子、無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基、アリール基、アリールアルキル基からなる群より選ばれるか、あるいは-Y-Zが、式

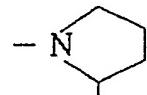
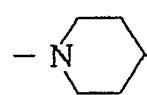
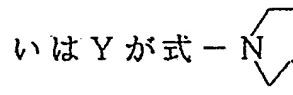
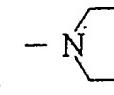
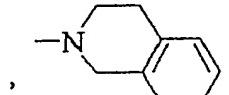
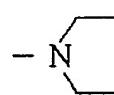
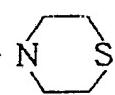
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  および

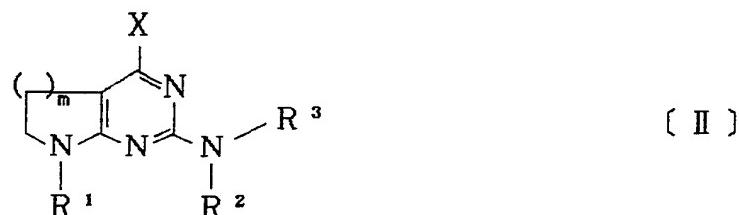
 からなる群から選ばれる請求項2記載の誘導体

およびその薬学的に許容される酸付加塩。

6. R¹がメチル基、アリル基および2-メチルアリル基からなる群より選ばれ、R²およびR³がそれらのいずれか

一方が水素原子であって他方がアリル基、および2-メチルアリル基からなる群より選ばれ、Yが式  で示される連結基であってZが水素原子であるか、あるいはYが式  で示される連結基であってZが水素原子、フェニル基およびアセチルオキシ基からなる群より選ばれるか、Yが、式  で示される連結基であってZが水素原子であるか、あるいはYが  で示される連結基であってZが水素原子、および無置換もしくは置換されたアルキル基およびアリールアルキル基からなる群より選ばれるか、あるいはYが式  で示される連結基であってZがメチル基であるか、あるいはYが $-N(A)-$ で示される連結基であってAが水素原子もしくはメチル基を表わし、Zが無置換もしくは置換されたアルキル基、アルケニル基およびアリールアルキル基からなる群より選ばれるかあるいはYが $-S-$ で示される連結基であってZがシクロヘキシル基1-フェニルエチル基および2-フェニルエチル基からなる群より選ばれるか、 $-Y-Z$ が式  ,  ,  ,  および  からなる群から選ばれる請求項2記載の誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩。

7. 一般式〔II〕



(上式中、R¹, R², R³ および m は前記式〔I〕における定義に同じであり、X はハロゲン原子を表わす) で示される二環性ハロゲン化ピリミジン誘導体と、
一般式〔III〕



(上式中、Y および Z は前記式〔I〕における定義に同じであるが、ただし Y が式〔III〕の H に炭素原子を介して結合するものを除く、) で示される化合物を反応させ、さらに必要により無機もしくは有機酸と混合することを特徴とする請求項 1 記載の誘導体ならびにその薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

8. 請求項 1 記載の誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含んでなる医薬製剤。

9. 呼吸器疾患に伴う低酸素血症の処置に有効な請求項 8 記載の医薬製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01313

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. C15

C07D471/04, C07D487/04, C07D519/00, A61K31/505, A61K31/535,
A61K31/54, A61K31/55

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D471/04, C07D487/04, C07D519/00, A61K31/495-31/55

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	Heterocycles, Vol. 23, No. 5, (1985), I. Bitter et al., [Nitrogen bridgehead compounds. Part 53. New synthesis of 2,3a-6a-triaza phenalene-3-thio nes] p. 1167-1172	1-6, 7, 8-9
A	Synthesis, No. 3, (1983), H. Takahata et al., [Activated lactams : new syntheses of azacycloalka derivatives] p. 226-228	1-6, 7, 8-9
A	Khim. - Farm. Zh., Vol. 1, No. 5, (1967), V. G. Granik et al., [Lactams. X Synthesis of 9H-pyrimido [4,5-b]-azepine derivatives from carpolactam.] p. 21-26	1-6, 7, 8-9

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

December 12, 1990 (12. 12. 90)

Date of Mailing of this International Search Report

January 14, 1991 (14. 01. 91)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 90/01313

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC) Int. CL⁵
 C 07 D 471/04, C 07 D 487/04, C 07 D 519/00,
 A 61 K 31/505, A 61 K 31/535, A 61 K 31/54,
 A 61 K 31/55

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	C 07 D 471/04, C 07 D 487/04, C 07 D 519/00, A 61 K 31/495-31/55

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Heterocycles, 第23巻, 第5号, (1985), I. Bitter, et al., [Nitrogen bridgehead compounds. Part 53. New synthesis of 2,3 ^a -6 ^a -triaza phenalene - 3 - thiones] p. 1167-1172	1-6,7,8-9
A	Synthesis, 第3号(1983) H. Takahata et. al., [Activated lactams: new syntheses of azacycloalka [2,3-d] pyrimidine and [2,3-c] pyrazole derivatives] p. 226-228	1-6,7,8-9
A	Khim - Farm. Zh., 第1巻, 第5号(1967), V. G. Granik et. al., [Lactams. X Synthesis of 9H-pyrimido [4,5-b] -azepine derivatives from carbolactam.] p. 21-26	1-6,7,8-9

※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解
 のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新
 規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進
 步性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認証

国際調査を完了した日

12.12.90

国際調査報告の発送日

14.01.91

国際調査機関

日本国特許庁 (ISA/JP)

権限のある職員

4 C 8 8 2 9

特許庁審査官

種村 慶樹